

BAB 2

TINJAUAN TEORITIS

2.1 Kajian Pustaka

2.1.1 Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)

Tanaman binahong dengan nama latin *Anredera cordifolia* merupakan tanaman menjalar yang hidup di daerah lembab atau beriklim basah seperti di tepi sungai, taman, kebun, tempat pembuangan sampah, daerah tropis dan daerah subtropis. Tanaman binahong termasuk ke dalam gulma hutan yang tumbuh menjalar mencapai sekitar 5 meter dan termasuk tanaman berumur panjang (perennial).

Tanaman binahong berasal dari daratan China bernama asli Dheng San Chi sedangkan dalam penyebutan internasional di sebut *Heartleaf Madeiravine*. Tanaman binahong sudah sejak lama dikenal dan digunakan sebagai obat tradisional di berbagai negara yang dipercaya berkhasiat untuk penyembuhan penyakit, luka bahkan kecantikan. Tanaman binahong kaya akan manfaat baik pada bagian daun, batang, bunga, umbi dan akar. Namun, secara umum bagian yang banyak dimanfaatkan pada tanaman binahong yaitu pada bagian daunnya. Para ahli kesehatan Indonesia meneliti bahwa tanaman binahong mampu mengobati diabetes melitus, TBC, rematik, asam urat, asma, tifoid, hipertensi, wasir dan digunakan sebagai diuretic, pemulihan pasca persalinan, penyembuhan luka dan pasca operasi khitan, gastritis, colitis dan kanker (Lukiswanto, 2017)

2.1.1.1 Klasifikasi

Tanaman binahong termasuk pada family Basellaceae dengan istilah latinnya (*Anredera cordifolia*). Taksonomi tanaman binahong (Gambar 2.1) diklasifikasikan sebagai berikut :

Kingdom : *Plantae*
phylum : *Tracheophyta*
Class : *Magnoliopsida*
Order : *Caryophyllales*
Family : *Basellaceae*
Genus : *Anredera Juss*
Species : *Anredera cordifolia (Ten) Steeni* (GBIF, 2023)



A

B

C

Gambar 2. 1 Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.1.2 Morfologi

2.1.1.2.1 Daun

Daun binahong (Gambar 2.2) berdaun tunggal, berseling, bertangkai (stem) sangat pendek, berbentuk jantung (Cordata), panjang 5-10 cm, lebar 3-7 cm, ujung runcing, pangkal berlekuk (emarginatus), tepi licin, helaian tipis, permukaan halus, dapat dimakan.



Gambar 2. 2 Bagian Daun Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)

Sumber: Dokumentasi Pribadi

2.1.1.2.2 Batang

Batang tanaman binahong (Gambar 2.3) lunak, bentuk silindris, saling membelit, berwarna merah, dan bagian solid dengan permukaan halus (Utami dan Desty, 2013)



Gambar 2. 3 Bagian Batang Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)
Sumber: Dokumentasi oleh Yohanesocta

2.1.1.2.3 Bunga

Bunga binahong (Gambar 2.4) berbentuk majemuk rimpang, tumbuh diantara ketiak daun, memiliki mahkota daun berwarna krem keputihan dengan jumlah helaian lima yang tidak berlekatan dan Panjang helai mahkota sekitar 0,5-1 cm dan mengeluarkan bau harum.



Gambar 2. 4 Bagian Bunga Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)
Sumber: (Yohanesocta, 2015)

2.1.1.2.4 Akar

Bentuk dari akar binahong (Gambar 2.5) rimpang dan berdaging lunak.



Gambar 2. 5 Bagian Akar Tanaman Binahong (*Anredera cordifolia*)
Sumber: (Yohanesocta, 2015)

2.1.1.3 Kandungan Senyawa

2.1.1.3.1 Antimikroba

Antimikroba merupakan suatu zat atau komponen yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri/kapang (bakteristatik atau fungistatik) hingga membunuh bakteri atau kapang (bakterisidal atau fungisidal) (Zheng et al., 2013). Golongan antimikroba mencakup obat antibiotic, antivirus, antiparasit dan juga antijamur. Pada daun binahong ditemukan kandungan antimikroba yang relatif terhadap beberapa bakteri yang menyebabkan infeksi terutama pada luka bakar dan luka oleh benda tajam. Daun binahong diklaim mengandung zat antibiotik, antivirus, dan antiinflamasi (Kurniawan & Aryana, 2017). Pada beberapa tanaman yang berpotensi memiliki kandunga antibakteri dilakukan screening efek antibakteri oleh Garmana et al. (2014) dengan hasil ekstrak yang paling berpotensi adalah binahong yang mampu menghambat banyak bakteri. Binahong mempunyai efek antimikroba

yang merupakan spektrum antimikroba yang luas sejak dapat menghambat bakteri Gram positif, Gram negatif, dan juga jamur. Penemuan ini menunjukkan ekstrak daun binahong bertindak sebagai bakteristatik dan hanya menghambat pertumbuhan bakteri.

2.1.1.3.2 Saponin

Saponin memiliki banyak manfaat, diantaranya meningkatkan system imun, sebagai antioksidan, meminimalisasi tingkat keropos pada tulang dan juga sebagai menjaga terjadinya peradangan (Shoim et al., 2021). Daun binohang mengandung triterpenoid saponin seperti boussingide A1 atau larreagenin A. Senyawa tersebut berkhasiat menurunkan kadar kolesterol dan gula darah. Kandungan yang terdapat pada saponin adalah glikosida, yaitu metabolit sekunder yang banyak terdapat di alam, terdiri dari gugus gula yang berikatan dengan aglikon atau sapogenin pada tanaman saponin yang ditemukan pada akar dan daun pada tumbuhan binahong. Saponin memiliki sidat antibakteri dan antivirus.

32 Kandungan saponin yang terdapat pada daun binahong mampu menurunkan kolestrol, karena mempunyai sifat sebagai anti oksidan, antivirus, dan anti karsinogenik dan manipulator fermentasi lumen (Soprema, 2016).

2.1.1.3.3 Flavonoid

Flavonoid termasuk senyawa fenolik alam yang memiliki manfaat sebagai antioksidan bagi tubuh (Selawa et al., 2013). Pada beberapa tanaman ditemukan zat yang mengandung flavonoid yang memiliki senyawa aktif antioksidan, antibakteri, antivirus, antiradang, antikanker dan antialergi (Shoim et al., 2021).

Kandungan flavonoid dalam daun binohang mampu menurunkan glukosa darah. Flavonoid memiliki cincin benzena dan gugus gula yang reaktif terhadap radikal bebas dan dapat bertindak sabagai senyawa penangkap radikal bebas penyebab diabetes. Uji adanya senyawa flavonoid dilakukan oleh beberapa penelitian dengan menggunakan logam magnesium dan larutan HCl pekat. Flavonoid merupakan senyawa yang mengandung dua cincin aromatik dengan gugus hidroksil lebih dari satu.

2.1.1.3.4 Alkaloid

Alkaloid merupakan senyawa metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen, yang ditemukan pada jaringan tumbuhan dan hewan. Senyawa alkaloid ini berkhasiat sebagai anti diare, antimikroba, anti diabetes dan anti malaria. Namun, beberapa golongan senyawa alkaloid memiliki sifat racun sehingga perlu adanya penelitian identifikasi terlebih dahulu sehingga dapat dibedakan dan digunakan sesuai perannya (Halim et al., 2022)

2.1.1.3.5 Antioksidan

Antioksidan menstabilkan radikal bebas dengan melengkapi kekurangan elektron yang dimiliki radikal bebas, dan menghambat terjadinya reaksi berantai dari pembentukan radikal bebas. Selain itu, antioksidan juga berguna untuk mengatur agar tidak terjadi proses oksidasi berkelanjutan di dalam tubuh (Selawa et al., 2013).

2.1.1.3.6 Tannin

Tannin adalah salah satu senyawa aktif metabolit sekunder yang mempunyai beberapa khasiat seperti sebagai astringen, anti diare, antibakteri dan antioksidan. Senyawa tannin terdiri dari dua jenis yaitu tanin terkondensasi dan tanin terhidrolisis (Makatambah et al., 2020).

Sedangkan uji adanya tanin pada penelitian ini menggunakan larutan FeCl_3 1%. Terbentuknya warna biru tua atau biru kehitaman pada ekstrak daun binahong setelah ditambahkan dengan FeCl_3 1% karena tanin akan membentuk senyawa kompleks dengan ion Fe^{3+} . Uji fitokimia dengan menggunakan FeCl_3 bertujuan untuk menentukan apakah sampel mengandung gugus fenol. Adanya gugus fenol ditunjukkan dengan warna biru tua atau biru kehitaman setelah ditambahkan dengan FeCl_3 , sehingga apabila uji fitokimia dengan FeCl_3 memberikan hasil positif dimungkinkan dalam sampel terdapat senyawa fenol dan dimungkinkan salah satunya adalah tanin karena tanin merupakan senyawa polifenol. Terbentuknya senyawa kompleks antara tanin dan FeCl_3 karena adanya ion Fe^{3+} sebagai atom pusat dan tanin memiliki atom O yang mempunyai pasangan elektron bebas yang bisa mengkoordinasikan ke atom pusat sebagai ligannya. Ion Fe^{3+} pada reaksi di atas mengikat tiga tanin yang memiliki 2 atom donor yaitu atom O pada

posisi 4' dan 5' dihidroksi, sehingga ada enam pasangan elektron bebas yang bisa dikoordinasikan ke atom pusat. Atom O pada posisi 4' dan 5' dihidroksi memiliki energi paling rendah dalam pembentukan senyawa kompleks, sehingga memungkinkan menjadi sebuah ligan.

2.1.1.3.7 Protein

Protein Tumbuhan binahong kaya akan protein dengan berat molekul besar. Protein didalam daun binahong sebanyak 3 gr, kandungan dalam protein juga mampu menstimulasi produksi nitrit oksida sehingga dapat memperlancar aliran darah berisi nutrisi ke tiap jaringan sel (Chuang dkk, 2017). Hal tersebut menjadi keuntungan karena protein dapat menjadi antigen yang memacu pembentukan antibodi.

2.1.1.3.8 Asam Askorbat (Vitamin C)

Vitamin C menetralsir radikal bebas dengan berubah menjadi radikal askorbat. Pada induksi karbon tetraklorida menyebabkan kehilangan satu buah elektron sehingga terbentuk radikal triklorometil dan ion klorida. Vitamin C tersebut kemudian mendonorkan satu buah elektron sehingga kerusakan jaringan pun tercegah. Untungnya radikal askorbat bersifat sangat stabil. Meski kekurangan satu elektron, ia tak memicu kerusakan sel. Kandungan asam askorbat dalam daun binohang tersebut mampu meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi dan mempercepat penyembuhan.

Pada suatu penelitian didapat informasi bahwa hubungan konsentrasi vitamin C dengan persentase penghambatan radikal bebas DPPH pada uji daun binahong. Semakin besar konsentrasi vitamin C, maka semakin besar pula persentase penghambatan radikal bebas DPPH. Hal ini dikarenakan semakin besar konsentrasi vitamin C maka semakin banyak partikel-partikel yang dapat mengoksidasi partikel-partikel dari radikal (Parwati et al., 2014). Dari penelitian tersebut menunjukkan adanya vitamin C yang cukup berperan dalam penghambatan radikal bebas yang terkandung dalam daun binahong.

2.1.1.3.9 Nitrit Oksida

Kandungan nitrit oksida yang terdapat pada daun binahong mampu menstabilkan aliran darah yang membawa nutrisi ketiap jaringan sel, sehingga dapat menurunkan tekanan darah tinggi (Wijayanti et al., 2017).

2.1.1.3.10 Asam Oleanolik

Asam oleanolik termasuk golongan triterpenoid yang merupakan antioksidan di tanaman. Asam oleanolik mempunyai khasiat anti inflamasi dan bisa mengurangi rasa nyeri pada luka bakar (Larissa et al., 2017). Sistem kerja asam oleanolik yaitu mencegah racun menyusup ke dalam sel dengan cara meningkatkan sistem pertahanan sel. Asam oleanolik juga bersifat antiinflamasi. Nitrit oksida di asam oleanolik merupakan antioksidan kuat yang bersifat racun pada bakteri merugikan yang dapat berfungsi sebagai toksin yang kuat untuk membunuh bakteri. Adanya asam oleanolik memperkuat daya tahan sel terhadap infeksi sekaligus memperbaiki sel rusak.

2.1.2 Propionibacteri acnes

2.1.2.1 Klasifikasi

Menurut *Global Biodiversity Information Facility* (GBIF) klasifikasi bakteri *Propionibacterium acnes* adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	: <i>Bacteria</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Actinobacter</i>
<i>Family</i>	: <i>Propionibacteriaceae</i>
<i>Class</i>	: <i>Actinobacteria</i>
<i>Order</i>	: <i>Actinomycetales</i>
<i>Genus</i>	: <i>Propionibacterium</i>
<i>Species</i>	: <i>Propionibacterium acnes</i>

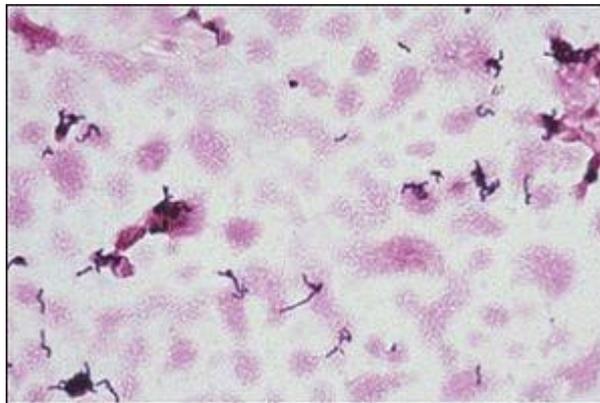
Propionibacterium acnes atau *P.acnes* merupakan salah satu flora normal pada kulit manusia, serta di rongga mulut, usus besar, konjungtiva dan saluran telinga luar. Bakteri ini mendominasi di daerah folikel sebacea kulit dan dapat menyebabkan jerawat ketika menginfeksi kulit (Mollerup et al., 2016).

Propionibacterium acnes merupakan, merupakan bakteri flora normal pada kulit, biasanya bakteri ini terdapat pada folikel sebacea. Tidak hanya itu, *Propionibacterium acnes* juga dapat ditemukan pada jaringan manusia, paru-paru, dan jaringan prostat. Kulit merupakan habitat utama dari *Propionibacterium acnes*,

namun dapat juga diisolasi dari rongga mulut, saluran pernafasan bagian atas, saluran telinga eksternal, konjungtiva, usus besar, uretra, dan vagina. *Propionibacterium acnes* termasuk bakteri gram positif, pleomorfik, dan bersifat anaerob aerotoleran. *Propionibacterium acnes* memiliki lebar 0,5-0,8 μm dan panjang 3-4 μm , bakteri ini berbentuk batang dengan ujung meruncing atau kokoid (bulat).

2.1.2.2 Morfologi

P.acnes (Gambar 2.6) adalah bakteri gram positif yang memiliki bentuk sel batang, panjang bervariasi antara 1-1,5 μm , nonmotil, tidak membentuk spora dan dapat tumbuh di udara dan memerlukan oksigen mulai dari aerob atau anaerob fakultatif sampai ke anaerob. Bakteri ini mampu melakukan fermentasi glukosa sehingga menghasilkan asam propionat dan asetat dalam jumlah yang banyak (Narulita, 2017).



Gambar 2. 6 Bakteri Jerawat (*Propionibacterium acnes*)

Sumber: (Vidy & NuryanI, 2010)

Bakteri *Propionibacterium acnes* memiliki struktur diantaranya kapsul, dinding sel, membran sitoplasma, mesosom, inti sel dan flagella. Menurut (Jawetz, et al., 2013) kapsul bakteri *Propionibacterium acne* memiliki lapisan yang tipis dan terletak di luar dinding sel yang terbentuk dari susunan suatu polisakarida, polipeptida atau keduanya. Fungsi dari kapsul bakteri ini untuk melindungi dari proses fagositosis. Dinding sel bakteri *Propionibacterium acne* tersusun dari susunan peptidoglikan, dinding sel bakteri ini berfungsi untuk mempertahankan bentuk dan juga untuk penentuan patogenesis dan antigenitas. Membran

Sitoplasma bakteri *Propionibacterium acne* sebagian besar terdiri dari fosfolipid, fungsi dari struktur ini yaitu untuk mengatur bahan-bahan tertentu keluar masuk sel seperti air, asam amino dan beberapa gula sederhana. Mesosom berbentuk lipatan dari membran sitoplasma yang berfungsi dalam pembelahan sel dan metabolisme. Inti sel bakteri memiliki kromosom yang mengatur semua kegiatan pada bakteri dan menentukan sifat resistensi pada suatu bakteri. Sel bakteri juga memiliki materi genetik ekstrak kromosom berupa small cyclic yang disebut plasmid. Plasmid dapat melakukan penggandaan diri dan berpindah dari satu bakteri ke bakteri yang lain. Flagella ialah alat gerak yang tersusun dari protein flagelin namun tidak semua bakteri memilikinya. Adapun struktur tambahan dari bakteri *Propionibacterium acne* yaitu pili yang tersusun dari suatu protein yang disebut pilin berfungsi pada saat bakteri menempel pada sel hospes. Selain itu terdapat sex pili yang berarti dapat memindahkan materi genetik dari bakteri satu ke bakteri lain.

2.1.2.3 Sifat Pertumbuhan

P.acnes membentuk koloni terutama di kelenjar minyak dan folikel rambut kulit manusia. Sifat pertumbuhan *P.acnes* secara anaerob. PH yang cocok untuk pertumbuhan bakteri ini berkisar antara 6,0 – 7,0. Suhu optimal untuk pertumbuhan antara 30°C – 37°C (Achermann, et al., 2014). *P.acnes* merupakan flora normal yang ada di beberapa bagian tubuh manusia. Bakteri ini sudah ada sejak bayi dengan jumlah sedikit dan bertambah banyak saat memasuki usia pubertas berkaitan dengan meningkatnya produksi sebum pada folikel sebacea. Kulit merupakan habitat utama dari *P.acnes*, namun juga dapat ditemukan di rongga mulut, usus besar, konjungtiva dan saluran telinga luar (Mollerup, et al., 2016).

Antigen spesifik yang dimiliki oleh *P.acnes* berawal dari infiltrasi limfosit CD4 pada unit pilosebacea. Bakteri *P.acnes* yang berada pada folikel akan di fagosit oleh neutrofil. Produksi sitokin dalam reaksi inflamasi melibatkan *toll like receptor*, terutama *toll like receptor 2*. *P.acnes* juga menstimulasi produksi sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-8, IL-12 dan TNF α (Damayanti, 2014). *P.acnes* dapat tumbuh dengan baik di musim dingin dan kurang tahan pada musim panas. Sinar ultraviolet mampu membunuh bakteri ini pada permukaan kulit dan mampu

menembus epidermis bagian bawah dan bagian atas dermis sehingga berpengaruh pada bakteri yang berada di bagian bawah glandula sebacea (Narulita, 2017).

2.1.3 Jerawat

2.1.3.1 Definisi

Jerawat (*acne vulgaris*) merupakan kondisi dimana kelenjar minyak pada kulit tersumbat dan disertai dengan inflamasi kronik folikel pilosebaceus yang biasa terjadi pada remaja maupun dewasa. Meskipun dalam sisi medis jerawat bukanlah hal yang mengancam keselamatan jiwa namun jerawat menjadi hal yang sangat berpengaruh pada sosioekonomi bagi penderitanya (Yenni et al., 2011).

Pada definisi lain menyebutkan *Acne vulgaris* merupakan penyakit peradangan menahun akibat folikel pilosebacea. Secara klinis munculnya jerawat ialah ditandai dengan timbul komedo, papul yang tidak beradang, pustul, nodus dan kista yang beradang, biasanya penderita mengeluhkan disertai gatal. Komedo terdapat dua jenis yaitu komedo hitam (black komedo) yang mengandung unsur metanin dan komedo putih (white komedo) letaknya lebih dalam sehingga tidak mengandung unsur metanin (Anwar & Soleha, 2016).

Acne vulgaris (AV) adalah salah satu penyakit kulit yang paling umum di masyarakat yang berbeda; karenanya, hampir semua orang pernah mengalami masalah ini setidaknya sekali dalam hidup mereka. Meskipun sudah mengalami kemajuan dalam patofisiologi jerawat dan telah dipelajari dalam segi epidemiologinya, banyak riset yang menemukan umumnya jerawat muncul pada saat masa remaja.

Epidemiologi tidak hanya menjelaskan bagaimana penyakit terjadi, prevalensi dan variasi menurut usia, jenis kelamin, kelas sosial, kelompok etnis dan geografi, tetapi juga menjelaskan potensi untuk mengidentifikasi risiko tertentu seperti faktor terjadinya penyakit atau perkembangan, yang mungkin untuk dimanipulasi. Penemuan faktor atau faktor risiko yang memperburuk penyakit yang ada dapat mengetahui tindakan pencegahan dan pengobatan primer atau sekunder yang tepat, sehingga dapat mengetahui manfaat populasi dalam hal kesehatan dan mengurangi pengeluaran untuk perawatan yang relatif tidak efektif. Epidemiologi juga berkaitan dengan sejarah alam dan progresi (Bhate & Williams, 2013).

Propionibacterium acnes dan *staphylococcus epidermis* adalah mikroba pembentuk nanah yang bertanggung jawab untuk pengembangan berbagai bentuk, *Acne vulgaris*. Meskipun *acne vulgaris* tidak mengancam kehidupan, namun dapat menyebabkan masalah serius dalam kondisi sosial dan psikologis penderita. Hasil penelitian Vilar (2015) yang menunjukkan bahwa dari 317 responden yang memiliki masalah jerawat, 48,6% diantaranya merasa stres, 19,4% takut untuk berfoto, 22% takut bertemu seseorang untuk pertama kali dan 8,5% takut untuk bertemu dengan teman.

2.1.3.2 Penyebab Jerawat

Patofisiologi dari *Acne vulgaris* diketahui ada beberapa faktor yaitu Patofisiologi *acne vulgaris* atau jerawat diketahui berhubungan dengan beberapa faktor hiperproliferasi yang dengan adanya penyumbatan folikel, kolonisasi *Cutibacterium acnes*, produksi sebum berlebih, dan mekanisme inflamasi kompleks yang melibatkan imunitas *innate* dan *acquired* (Rao J, 2020) (Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al, 2016).

Menurut (Syahidah, 2017) patofisiologi jerawat berkembang sebagai akibat dari interaksi empat faktor, yaitu:

- 1) Hiperproliferasi folikular epidermal dengan penyumbatan folikel,
- 2) Produksi sebum yang berlebih,
- 3) Keberadaan dan aktivitas dari bakteri komensal *Propionibacterium Acne*,
- 4) Peradangan.

Pada sumber lain pun menyebutkan terdapat empat patogenesis terjadinya jerawat (*Acne vulgaris*). Jerawat muncul karena empat faktor yaitu :

- 1) aktivitas abnormal bakteri (*Propionibacterium acnes*),
- 2) peningkatan produksi sebum,
- 3) hiperkeratinisasi saluran pilosebaceous, dan juga
- 4) proses peradangan.

Kelenjar minyak yang terlalu aktif berhubungan dengan kulit dan pori-pori. Produksi minyak yang berlebih dari minyak kelenjar membuat pori-pori menjadi tersumbat karena ada penumpukan minyak, yang menyebarkan adanya bakteri aktif di pori-pori yang tersumbat. Aktivitas bakteri menyebabkan infeksi, sehingga kulit

menjadi meradang. Peradangan kulit berjerawat digunakan untuk melawan zat asing berupa bakteri atau senyawa lainnya. Berdasarkan penyebab masalah kulit, jerawat merupakan masalah kulit yang mudah muncul sehingga perlu dilakukan perawatan untuk mengatasi jerawat. (Fabiana et al., 2020).

2.1.3.3 Mekanisme Inflamasi dan Hperkeratinisasi pada Jerawat

Makrofag dan sel T CD4+ mengaktivasi sel-sel endotel lokal, meningkatkan mediator inflamasi seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1), dan *human leukocyte antigen* (HLA)-DR di pembuluh darah sekeliling folikel pilosebacea. Setelah itu, terjadi hiperproliferasi keratinosit di folikel dan berkurangnya deskuamasi (Rao J, 2020).

Epitel bagian atas folikel rambut menjadi hiperkeratotik, sehingga muara folikel bisa tersumbat. Beberapa faktor yang diperkirakan bereaksi terhadap hiperproliferasi keratinosit adalah hormon androgen, penurunan asam linoleat, peningkatan aktivitas IL-1-alfa, dan pengaruh *Cutibacterium acnes* (Yenny SW, 2018).

2.1.3.4 Koloni Bakteri Jerawat

Cutibacterium acnes atau *Propionibacterium acnes* adalah organisme anaerobik yang berada di lesi jerawat. Antigen *C. acnes* merangsang pembentukan antibodi, yang kemudian meningkatkan respons inflamasi dengan memproduksi mediator proinflamasi yang mengaktivasi *toll-like receptor 2* pada monosit dan neutrofil. Aktivasi reseptor tersebut mengakibatkan produksi sitokin proinflamasi, seperti IL-12, IL-8, dan *tumor necrosis factor* (Rao J, 2020).

Cutibacterium acnes atau *Propionibacterium acnes* berperan dalam patogenesis *acne vulgaris* dengan menghasilkan enzim lipase, protease, dan hialuronidase yang penting untuk mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas, yang berperan dalam inflamasi dan rilis faktor kemotaktik. Tingkat sensitivitas individu terhadap *C. acnes* bisa bervariasi. Individu yang mengalami jerawat inflamasi diperkirakan memiliki hipersensitivitas terhadap *C. acnes* (Rao J, 2020) (Yenny SW, 2018)

2.1.3.5 Produksi Sebum Berlebihan

Kelebihan sebum adalah salah satu faktor kunci munculnya jerawat. Trigliserida dalam sebum dipecah menjadi asam lemak bebas oleh *C. acnes*. Asam lemak tersebut mendorong kolonisasi *C. acnes*. Lipoperoksidase menghasilkan sitokin proinflamasi dan mengaktifasi jalur *peroxisome proliferator-activated receptor*, yang lalu meningkatkan produksi sebum (Yenny SW, 2018)

Produksi dan ekskresi sebum diatur oleh beberapa jenis hormon dan mediator, terutama androgen. Menurut hasil studi, tingkat jerawat komedo pada perempuan usia prapubertas berhubungan dengan kadar androgen adrenal *dehydroepiandrosterone sulfat* (DHEAS) (Rao J, 2020). Hormon dan mediator lain yang diperkirakan berkontribusi dalam munculnya jerawat adalah *growth hormone, insulin-like growth factor, corticotropin-releasing hormone* yang responsif terhadap stres, dan *peroxisome proliferator-activated receptor*. Informasi ini di muat pada website [Patofisiologi Acne Vulgaris - Alomedika](#).

2.1.3.6 Jenis Jerawat

Jerawat pada wajah muncul disebabkan pori-pori yang tersumbat oleh minyak berlebih, sel kulit mati dan infeksi bakteri. Jerawat juga dapat muncul karena adanya perubahan hormon dalam tubuh. Faktor penyebab jerawat beragam sehingga adanya perbedaan bentuk, rupa dan warna yang berbeda pula. Jenis Jerawat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu jerawat noninflamasi (tidak menyebabkan pembekakan) dan jerawat inflamasi (menyebabkan pembengkakan pada kulit yang merah).

Ada banyak bentuk jerawat, beberapa di antaranya disebut komedo putih, komedo, papula, pustula, nodul, dan kista. Masing-masing formasi jerawat tersebut dapat menyebabkan peradangan pada kulit (Fabiana et al., 2020)

Menurut (Susanto, 2017) jerawat terbagi menjadi 5 jenis yaitu :

1) Blackhead komedo

Blackhead komedo merupakan bintik hitam atau benjolan hitam yang biasa muncul di daerah hidung yang disebabkan oleh terbukanya folikel rambut lalu tersumbat oleh minyak. Blackhead tidak menimbulkan rasa sakit, jerawat ini

termasuk jerawat ringan karena tidak menimbulkan pembengkakan maupun peradangan (Susanto, 2017).

2) Whitehead komedo

Whitehead komedo sama halnya seperti blackhead komedo, namun pada jerawat ini tampak bintik atau benjolan berwarna putih. Jenis jerawat ini terjadi akibat tersumbatnya pori-pori oleh minyak dan sel kulit mati. Penyumbatan sel kulit mati dan minyak ini dapat merambah ke seluruh pori atas permukaan kulit sehingga pada jenis jerawat ini lebih sulit untuk diatasi dibandingkan dengan blackhead komedo. Whitehead komedo sering terjadi pada wanita dari segala usia baik saat pubertas, menstruasi, kehamilan dan menopause (Susanto, 2017).

3) Papul

Papul merupakan jerawat yang muncul di bagian bawah permukaan kulit, jika disentuh seperti tonjolan padat dan menimbulkan rasa sakit. Daerah kulit yang terdapat papul ini tampak merah dan bengkak sehingga papul termasuk pada peradangan karena iritasi yang ditimbulkan mampu merusak kulit di sekitarnya (Susanto, 2017).

4) Pustul

Pustule merupakan jerawat yang berbentuk benjolan dengan bagian atas kulit berranah berwarna kemerahan akibat peradangan, jerawat ini timbul akibat tersumbatnya pori-pori kulit yang disebabkan oleh infeksi bakteri (Susanto, 2017).

5) Nodul

Nodul merupakan jerawat yang menyebabkan rasa sakit. Jerawat ini muncul diawali dengan pori-pori yang tersumbat dan terinfeksi oleh bakteri yang memasuki permukaan kulit dan kemudian merusak jaringan dan sel-sel di bawahnya, sehingga mengakibatkan kulit kemerahan dan bengkak lalu menimbulkan benjolan yang mana ketika benjolan tersebut mengempis maka akan menyisakan bekas noda kehitaman (Susanto, 2017).

2.1.4 Antibiotik

2.1.4.1 Definisi

Antibiotik merupakan zat kimia yang dihasilkan oleh mikroba (bakteri, fungi, aktinomisetes) dan mampu menekan atau membasmi pertumbuhan mikroba lain. Obat yang efektif sebagai antiinfeksi yang disebabkan karena sifat toksisitasnya yang selektif, dengan kata lain mampu membunuh mikroba tanpa merusak hospes. Secara umum toksisitas selektifnya bersifat relatif yang masih membutuhkan kadar yang tepat. Sebagai antiinfeksi, antibiotik mampu menurunkan morbiditas dan mortalitas berbagai penyakit infeksi, sehingga penggunaannya menjadi sangat meningkat. Dengan demikian antibiotik menjadi obat yang paling sering disalahgunakan (*misuse*) atau digunakan secara irasional, sehingga akan meningkatkan resiko efek samping obat, resistensi dan biaya.

Antibiotik ideal memiliki kriteria tertentu yaitu:

1. Bersifat paling efektif dan selektif terhadap bakteri penyebab
2. Lebih bersifat bakterisida pada tempat infeksi
3. Efek antibakterinya tidak dipengaruhi oleh cairan tubuh, eksudat, protein plasma atau enzim dan dapat dipertahankan dalam darah untuk waktu yang cukup lama
4. Efek toksiknya minimal
5. Resistensi timbul secara lambat
6. Dapat diberikan melalui cara yang diinginkan
7. Harganya cukup memadai

Tiap-tiap antibiotika mempunyai sifat-sifat fisik, kimia dan farmakologi yang berbeda, demikian pula spektrum antibakteri dan mekanisme kerjanya. Secara *in vitro*, antibiotik dibagi menjadi 2 bagian, yaitu:

1. Secara primer bersifat bakteriostatik, yaitu pada dosis biasa berefek utama menghambat pertumbuhan dan multiplikasi bakteri. Misalnya sulfonamida, tetrasiklin, kloramfenikol, eritromisin (konsentrasi rendah), linkomisin, klindamisin dan asam fusidat.
2. Secara primer bersifat bakterisida, yaitu pada dosis berefek utama membunuh bakteri. Misalnya, penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, eritromisin (konsentrasi tinggi), kotrimoksazol, rifampisin dan vankomisin.

Pembagian tersebut tidak paten, karena terdapat obat yang bersifat bakteriostatik atau bakterisida tergantung pada konsentrasinya, misalnya kotrimoksazol, eritromisin, novobiosin, nitrofuratoin, linkomisin dan klindamisin.

Berdasarkan spektrum antibakterinya, antibiotik dibagi atas :

1. Antibiotika berspektrum sempit, efek utama hanya pada bakteri gram positif kokus dan basil seperti penisilin-G, penisilin semisintetik yang tahan penisilinase, basitrasin, golongan makrolid, linkomisin dan fakomisin atau yang efek utamanya hanya pada bakteri gram negatif aerob seperti aminoglisida dan polimiksin
2. Antibiotika berspektrum luas, efek utama terhadap gram positif dan gram negatif seperti penisilin spektrum luas (ampisilin, amoksisilin), sefalosporin, tetrasiklin, kloramfenikol, trimetoprim dan sulfonamida.

Klasifikasi antibiotik yang lainnya biasa dibedakan berdasarkan kesamaan struktur kimianya, misalnya golongan penisilin, sefalosporin, aminoglikosida, sulfonamida, makrolid, tetrasiklin dan lain-lain.

Berdasarkan mekanisme kerjanya, antibiotika dibagi menjadi :

1. Menghambat sintesis dinding sel atau mengaktivasi enzim merusak. Seperti, penisilin, sefalosporin, sikloserin, vankomisin, basitrasin dan antifungi golongan imidazol.
2. Bekerja langsung pada membran sel mikroba, mempengaruhi permeabilitasnya sehingga terjadi kebocoran komponen intraselulernya, misalnya detergen, polimiksin, kolistimetat, antifungi polien, nistatin dan amfoterisin.
3. Mempengaruhi fungsi ribosom bakteri sehingga terjadi penghambatan sintesis protein yang reversibel, misalnya kloramfenikol, tetrasiklin, eritromisin dan klindamisin.
4. Mengikat ribosom subunit 30-S dan mengubah sintesis protein sehingga terjadi kematian sel misalnya aminoglikosida.
5. Mempengaruhi metabolisme asam nukleat, misalnya rifamisin (menghambat polimerase RNA yang tergantung DNA) dan konolon (menghambat superkoilisasi DNA dan sintesis DNA).

6. Antimetabolit, termasuk trimetoprim dan sulfonamida, menghambat tahapan metabolisme spesifik dan esensial bagi mikroba.
7. Analog asam nukleat, seperti Zidovudin, ganklovir, vidarabin, dan asiklovir yang mengikat enzim virus yang esensial untuk sintesis DNA sehingga replikasi virus terhenti.

2.1.4.2 Resistensi

Resistensi merupakan keadaan bakteri yang tidak dapat dipengaruhi lagi oleh antibiotika. Bila suatu antibiotika digunakan secara luas di rumah sakit dalam dosis yang tidak adekuat dan waktu yang lama, maka akan merangsang pertumbuhan bakteri yang resisten.

Resisten akan terjadi karena adanya toleransi obat baik primer maupun didapat, sehingga bakteri tetap dapat tumbuh meskipun dipengaruhi antibiotik. Resistensi juga dapat terjadi karena adanya perusakan obat yang mana bakteri menginaktivasi antibiotika, misalnya pada perusakan enzim penisilinase yang dihasilkan oleh *staphylococcus*.

Upaya dalam mengurangi resiko resistensi :

1. Menghindari penggunaan antibiotika yang tidak tepat
2. Pemilihan antibiotika berdasarkan bakteriologis
3. Menghindari penggunaan antibiotika yang menunjukkan resistensi silang dengan antibiotika lainnya.

Mengkombinasikan antibiotika satu dengan yang lain dapat memperlambat timbulnya resistensi, seperti kontrimoksazol.

2.1.4.3 Efek Samping

Penggunaan antibiotika dapat menimbulkan efek samping pada tubuh, yaitu :

1. Reaksi alergi. Dapat timbul pada semua golongan antibiotik dengan manifestasi gejala yang ringan hingga berat seperti *shock* anafilatik.
2. Reaksi toksik. Reaksi ini juga dapat timbul pada semua golongan antibiotik dan dapat menimbulkan akibat satu atau dua mekanisme, yaitu:
 - Reaksi toksik yang timbul sebagai efek samping langsung menggunakan dosis yang tidak tepat, misalnya pada aminoglikosida dan kloramfenikol;

- Reaksi toksik yang tidak dapat diramalkan, biasanya tidak tergantung pada dosis yang diberikan. Misalnya, pada penisilin atau sefalosporin.
3. Superinfeksi. Keadaan infeksi baru yang disebabkan oleh mikroba patogen atau jamur pada pengobatan infeksi primer dengan antibiotika. Keadaan ini berpotensi berbahaya, karena mikroba penyebabnya biasanya suatu enterobakter, pseudomonas dan kandida jamur lainnya.

2.1.4.4 Penggunaan Antibiotik yang Rasional

Proses pengobatan rasional secara umum berdiri dari enam tahap, yaitu :

1. Tentukan masalah yang dihadapi penderita (*define the patient's problem*)
2. Tentukan tujuan terapi (*specify the therapeutic objective*)
3. Evaluasi kecocokan pengobatan secara individual (*verify the suitability of your personal treatment*)
4. Mulailah pengobatan (*start the treatment*)
5. Memberikan informasi, instruksi dan kewaspadaan (*give information, instruction and warnings*)
6. Monitor/hentikan pengobatan (*monito/stop treatment*) .

Antibiotika yang dipilih harus dipandu oleh *Educated guess* yang baik dan efektif bagi bakteri yang dihadapi dan sebaiknya antibiotika yang berspektrum sempit. Penggunaan antibiotika profilaksi dibedakan menjadi profilaksi bedah dan profilaksi non-bedah. Pemberian antibiotik untuk tujuan terapi dapat dilakukan secara empirik (*educated guess*) atau secara definitif dengan menggunakan antibiotika yang efektif, aman dan berspektrum sempit.

2.1.4.5 Peran Antibiotik Jerawat

Terapi terapeutik untuk jerawat berupa agen topikal hingga oral, dengan kemajuan terbaru dalam pengembangan modalitas fisik, termasuk radiofrekuensi, PDT, dan perawatan laser.

2.1.4.5.1 Antibiotik Topikal

Antibiotik topikal utama yang digunakan untuk jerawat adalah klindamisin dan eritromisin. Agen-agen ini memiliki sifat bakterostatik dan anti-inflamasi. Antibiotik topikal digunakan untuk jerawat ringan sampai sedang ketika lesi inflamasi muncul. Pola resistensi *Propionibacterium acnes* sesuai dengan

kecenderungan dalam penggunaan antibiotik. Hasil pengobatan memburuk ketika resistensi muncul. Tinjauan sistematis menunjukkan penurunan khasiat antibiotik dari waktu ke waktu, khususnya untuk eritromisin dan klindamisin. Ketahanan *Propionibacterium acnes* bukan menjadi faktor utama namun bisa saja *Staphylococcus* dan *Streptococcus* resistance juga dapat berkembang. Dalam prakteknya, hal ini berarti menghindari monoterapi antibiotik dan terapi pemeliharaan. Sebaliknya, antibiotik topikal harus selalu digunakan dengan retinoid, dan mungkin benzoil peroksida. Beberapa uji coba terkontrol acak *double-blind* telah menemukan bahwa penambahan terapi retinoid atau benzoil peroksida untuk antibiotik topikal meningkatkan hasil pengobatan. Retinoid tidak menurunkan resistensi tetapi meningkatkan efektivitas antibiotik dengan meningkatkan penetrasi dan menyediakan sinergistik *comedolytic* dan efek anti-inflamasi. Benzoil peroksida memiliki sifat bakterisida, sehingga meminimalkan resistensi bakteri. Khusus antibiotik topikal harus dibatasi hingga 12 minggu bila memungkinkan. Akhirnya, kombinasi antibiotik topikal dan oral harus dihindari (Madelina & sulistyaningsih , 2018).

2.1.4.5.2 Antibiotik Oral

Antibiotik oral berguna untuk jerawat inflamasi sedang sampai berat yang refrakter terhadap terapi topikal. Secara khusus, antibiotik telah terbukti menghambat lipase bakteri, menurunkan mengatur sitokin inflamasi dan mencegah kemotaksis neutrofil. Tetrasiklin (doksisisiklin dan minosiklin, khususnya, yang mengikat 30S ribosomal subunit) adalah antibiotik oral yang paling sering diresepkan untuk jerawat. Tetrasiklin dosis rendah (misalnya doksisisiklin 20 mg dua kali sehari) direkomendasikan untuk efek antiinflamasi dan untuk meminimalkan risik resistensi antibiotik. Makrolida, seperti eritromisin dan azitromisin, juga digunakan, karena mereka menekan proliferasi *P. acnes* dalam folikel. Eritromisin dan azitromisin diimplementasikan sebagai agen lini kedua setelah antibiotik tetrasiklin. Trimethoprim/sulfametoksazol dan trimethoprim juga telah digunakan untuk perawatan jerawat. Sulfametoksazol adalah bakteriostatik dengan menghalangi sintesis bakteri asam folat, yang diperlukan untuk pembelahan sel. Trimetoprim adalah analog asam folat yang menghambat reduktase enzim

dihidrofolat. Agen bekerja sama untuk memblokir sintesis nukleotida dan asam amino pada bakteri. Di luar laporan kasus, ada satu penelitian kecil, doubleblind yang menunjukkan bahwa trimethoprim/sulfametoksazol memiliki keefektifan yang sama dengancoksitetrasilin (Madelina & sulistiyarningsih , 2018).

2.1.4.6 Resistensi Antibiotik pada *Propionibacterium acnes*

Penelitian yang dilakukan pada pasien berjerawat di Perancis, menunjukkan 75,1% dari pasien adalah pembawa strain *Propionibacterium acnes* resisten terhadap eritromisin dan 9,5% untuk tetrasiklin. Seratus persen strain resisten terhadap tetrasiklin juga resisten terhadap doksisisiklin.²⁵ Dalam kelompok studi umum di Meksiko bagian utara, resistensi paling banyak terhadap azitromisin yakni 82%, diikuti oleh trimethoprim/sulfametoksazol (68%) dan eritromisin (46%). Di sisi lain, semua strain yang terisolasi rentan terhadap minosiklin.²⁶ Trimethoprim/sulfametoksazol bukan terapi lini pertama dalam pengobatan jerawat, menurut hipotesis dari Gonzalez, penyebab tingginya kejadian resistensi trimethoprim/sulfametoksazol dikarenakan penggunaan berlebihan oleh klinisi dan trimethoprim/sulfametoksazol termasuk ke dalam obat over the counter (OTC) yang dijual secara bebas.²⁶ Dalam penelitian Moon, et al²⁷ pada pasien Korea yang berjerawat, secara signifikan lebih banyak isolat *Propionibacterium acnes* yang resisten terhadap eritromisin (26,7%) dan klindamisin (30%) dibandingkan dengan antibiotik lain yang diuji, dan pola yang sama terlihat di sebagian besar negara.

Propionibacterium acnes mengakuisisi resistensi silang terhadap eritromisin dan klindamisin sebagai akibat mutasi titik pada 23S rRNA yang memberikan resistansi untuk antibiotik makrolida. Di Korea, klindamisin menjadi tersedia sebagai obat OTC pada tahun 2001; setelah itu, telah menjadi antibiotik topikal yang paling sering digunakan untuk perawatan jerawat. Penggunaan klindamisin secara sembarangan dapat menyebabkan frekuensi resistensi yang tinggi di antara pasien jerawat Korea, dan baru-baru ini telah beralih ke obat topikal yang membutuhkan resep dokter (Madelina & sulistiyarningsih , 2018).

2.1.5 Uji GC-MS (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*)

Metode GC-MS (*Gas Chromatography Mass Spectrometry*) adalah metode dengan mekanisme pemisahan sampel dilakukan dengan kromatografi gas yaitu

pemisahan sederhana dari zat terlarut menggunakan analisis volatilitas spektrofotometri massa. Prinsip dasar spektrofotometri massa direncanakan menghasilkan ion yang baik dari senyawa anorganik atau biologis dengan metode yang sesuai, untuk memisahkan ion-ion senyawa berdasarkan massa terhadap muatan (m/z) dan memahaminya secara kualitatif dan kuantitatif dari m/z dan masing-masing kelimpahan (Gross, 2017).

Kromatografi gas dapat bekerja untuk pemisahan dan analisis campuran komponen senyawa pada suatu sampel. Selain itu, identifikasi setiap puncak dalam kromatogram dilakukan dengan mencocokkan spektrum MS setiap puncak dengan basis data Wiley untuk menentukan sifat senyawa (Hartono et al., 2017). Kromatografi gas dapat mendeteksi senyawa pada konsentrasi terendah, sehingga hasilnya berupa kromatogram dan spektra massa dapat digunakan untuk mengidentifikasi metabolit sekunder pada tumbuhan (Al-Rubaye et al., 2017).

2.1.6 In Silico

Secara umum, istilah *in silico* digunakan untuk menggambarkan eksperimen yang dilakukan dengan bantuan komputer. Uji *in silico* dapat digunakan untuk mengetahui interaksi antara suatu senyawa dengan molekul target, salah satunya reseptor. Interaksi senyawa dengan reseptor dapat divisualisasikan dengan metode komputasi dan dapat digunakan untuk mengetahui pharmacophore dari suatu senyawa (Setiawan, 2015). Sebelumnya telah ada protokol penapisan virtual yang dapat mengidentifikasi ligan dari reseptor estrogen alfa. Protokol ini telah digunakan untuk mengidentifikasi pose ikatan alfa mangostin di kantung ikatan reseptor estrogen alfa. (Setiawati, Riswanto, Yuliani, and Istyastono, 2014). Istyastono (2015) telah mengembangkan metode analisis paska penambatan untuk menentukan aktif tidaknya suatu senyawa.

2.1.7 Molecular Docking

Molecular docking digunakan untuk memprediksi kompleks ligan dengan reseptor. Menurut artikel yang diterbitkan oleh LIPI Di dalam penambatan molekul, molekul ligan ditambatkan pada situs aktif atau situs tambat dari suatu protein yang sedang diam (statik), dengan menyertakan molekul ko-faktor dan / atau H₂O di dalamnya atau tidak. Selanjutnya diperoleh data posisi dan orientasi ligan dalam

situd aktif atau tambat. Dari data tersebut akan menunjukkan gugus fungsional ligan yang penting untuk interaksinya, sehingga tidak dihilangkan dan gugus fungsionalnya dapat ditingkatkan daya interaksinya, hal ini dapat menjadi petunjuk dalam modifikasi ligan.

Interaksi ligan dengan protein apabila adanya kecocokan (fit) bentuk dan volume di antara molekul ligan dan situs aktif atau situs tambat protein tersebut. Untuk terjadinya kecocokan situs aktif atau situs tambat menginduksi perubahan konformasi ligan, bersamaan dengan ini dibebaskanlah sejumlah energi yang dinamakan energi Gibbs penambatan (ΔG_{bind}). Pada penambatan molekul, energi terendah yang dibebaskan oleh ligan dianggap sebagai ΔG_{bind} tersebut. Pada saat kecocokan di atas tercapai, maka konformasi oleh molekul ligan dinamakan konformasi bioaktif. Sedangkan, rangkaian posisi gugus fungsional yang penting dari ligan pada konformasi bioaktif itu dinamakan farmakofor.

Terdapat beberapa software yang digunakan dalam molecular docking yaitu discovery studio yang dapat digunakan untuk mengedit, visualisasi, membuka dan melakukan analisis data. AutoDock Vina yang digunakan untuk melakukan scoring atau screening virtual. PyMOL yang digunakan untuk menampilkan gambar 3D serta untuk memahami struktur biologi. Serta situs website yaitu PDB (Protein data bank) (<https://www.rcsb.org/>) yang digunakan untuk mengunduh makromolekul biologis. PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) yang digunakan untuk mengunduh struktur 3D senyawa ligan atau senyawa kimia yang digunakan dalam penambatan. Pass Server (Way2Drug) (<https://www.pharmaexpert.ru/passonline/>) yang digunakan untuk bioaktivitas dari senyawa tersebut (Widodo, dkk., 2018).

Menurut Stefaniu (2019) terdapat beberapa langkah yang digunakan untuk mempelajari Molecular docking yaitu sebagai berikut:

1. Preparasi ligan, optimalisasi ligan dan analisis struktur 3D. Diantara beberapa konformer ligan yang digunakan adalah yang paling stabil.
2. Preparasi reseptor. Penggunaan protein harus fleksibel dalam mengikat ligannya sehingga molekul air harus di lepaskan sebelum melakukan penambatan.

3. Identifikasi binding site. Langkah ini memiliki peranan penting dalam merancang obat dengan komputasi yang digunakan untuk mengidentifikasi dan menganalisa lokasi yang mengikat dan memprediksi reseptor.

2.2 Hasil Penelitian Yang Relevan

Dari hasil penelitian Lilies & Nanik (2012) dinyatakan bahwa pada kultur *in vitro* daun binahong terkandung senyawa aktif β avonoid, alkaloid, terpenoid dan saponin. Pada penelitian yang dilakukan terhadap uji kepekaan kuman terhadap antimikroba dengan menggunakan metode dilusi tabung (*tube dilution test*) untuk mengetahui konsentrasi hambat minimum (KHM) dan konsentrasi bunuh minimum (KBM) dengan melakukan penanaman bakteri pada media Nutrient Broth (NB) dan media Nutrient Agar (NA) pada cawan petri dengan pemberian konsentrasi ekstrak daun binahong sesuai dengan perlakuan perhitungan konsentrasi ekstrak daun binahong. (Sulistiyarsi & Pribadi, 2018) .

Berdasarkan studi akut dan sub kronik yang dilakukan oleh Salasanti et al. (2014), ekstrak etanol daun binahong menunjukkan tidak adanya tanda-tanda toksik (beracun) atau ketidaknormalan sehingga aman untuk digunakan dalam pengobatan.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shodiq dkk (2022) menunjukkan adanya senyawa bioaktif yang terkandung dalam kulit pisang sebagai senyawa yang mampu menghambat pertumbuhan bakteri jerawat. Kandungan yang dimiliki oleh kulit pisang tersebut serupa dengan yang dimiliki oleh daun binahong diantaranya jenis senyawa fenolik utama yaitu golongan hydroxycinnamic acid, flavonols, dan flavan-3-ols (Vu et al., 2018). Senyawa dari ketiga golongan tersebut kemudian dilihat apakah memenuhi syarat untuk docking dengan menggunakan *Lipinski's rule of five*. Penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya. Penelitian ini menggunakan metode *molecular docking (in silico)* yang dapat membuat pengerjaan lebih efektif dan efisien sehingga dapat menghemat waktu, tenaga, dan biaya. Namun, penelitian ini hanya mengevaluasi potensi senyawa fenolit kulit pisang untuk terapi *Acne vulgaris* menggunakan metode *molecular docking (in silico)* saja, tidak sampai *in vitro* dan *in vivo*.

Pada penelitian tersebut menunjukkan efisiensi dari kinerja obat yang lebih rinci dan detail dengan mengikuti perkembangan teknologi komputasi di bidang biologi yang lebih mendalam. Sedangkan, bakteri *Propionibacterium acnes* dan bakteri *Staphylococcus epidermidis* merupakan bakteri Gram positif tetapi terdapat perbedaan sifat yaitu bakteri *Propionibacterium acnes* merupakan bakteri yang bersifat anaerob obligat sedangkan bakteri *Staphylococcus epidermidis* bersifat anaerob fakultatif. Selain itu peran bakteri dalam patogenesis juga berbeda, *Propionibacterium* merupakan agen utama inflamasi pada jerawat dengan menghasilkan enzim lipase yang menguraikan trigliserida pada sebum menjadi asam lemak bebas yang menyebabkan inflamasi dan akhirnya terbentuk jerawat. Sedangkan, bakteri *Staphylococcus epidermidis* pada jerawat dengan menyebabkan iritasi pada daerah sekitarnya, menyebabkan abses selanjutnya akan membengkak, pecah dan menyebarkan radang ke jaringan kulit (Kursia et al., 2016).

Disimpulkan bahwa berbagai senyawa yang terdapat dalam KBPE (kulit pisang) memiliki afinitas yang berbeda terhadap molekul yang terlibat dalam jalur NF- κ B. Dengan demikian, KBPE dapat menjadi kandidat sebagai anti inflamasi pada acne vulgaris. (Savitri et al., 2021)

Selain itu, pada penelitian (Darusman & Fakhri, 2021) yang memanfaatkan senyawa flavonoid alami pada daun *Ziziphus spina-christi* terbukti memiliki aktivitas antioksidan, antiinflamasi dan antibakteri yang efektif dalam pengobatan jerawat. Akibatnya, *Ziziphus spina-christi* dengan komponen flavonoid dan sifat antioksidan dalam kombinasi dengan klindamisin 1% kemungkinan lebih berhasil dalam jalur ini dalam mengurangi lesi jerawat daripada pengobatan standar saja (Shakiba et al., 2019).

Dari ekstrak n-butanol hasil isolasi daun *Ziziphus spina-christi*, terdapat empat glikosida saponin triterpenoid yang diberi nama christinin-A, christinin-B, christinin-C, dan christinin-D. Christinin-A adalah saponin utama dengan inti steroid struktur (Hussein Mahran et al., 1996; Niamat et al., 2012). Pada penelitian ini interaksi molekuler senyawa christinin yang terkandung dalam daun *Ziziphus spina christi* diuji untuk memprediksi afinitasnya terhadap *Propionibacterium acnes* dibandingkan dengan clindamycin in silico, serta untuk mengetahui tingkat

keamanannya pada kulit sehingga dapat diaplikasikan. sebagai bentuk sediaan topikal anti jerawat. Makromolekul ini digunakan untuk menjelaskan mekanisme kerja molekul senyawa christinin karena c-Jun N-terminal kinase (JNK) terlibat dalam peradangan yang diinduksi *Propionibacterium acnes* (Cheon et al., 2019). Makromolekul c-Jun N-terminal kinase (JNK) kemudian dibuat dengan menghilangkan molekul air dan quercetagetin sebagai ligan asli, menambahkan atom hidrogen polar, dan menghitung muatan parsial Kollman (Fakih, 2020). Hasil yang diperoleh dari simulasi *molecular docking* kemudian diidentifikasi, dievaluasi, dan dieksplorasi interaksi molekuler yang terbentuk antara makromolekul c-Jun N-terminal kinase (JNK) dengan molekul senyawa christinin berdasarkan nilai energi bebas pengikat (Ferreira et al., 2015). Residu asam amino yang berperan dalam interaksi molekuler yang terbentuk kemudian diamati menggunakan BIOVIA Discovery Studio 2020 (Khaerunnisa et al., 2020). Molekul senyawa christinin dapat membentuk interaksi molekul yang kuat dan stabil dengan situs aktif pengikatan makromolekul c-Jun N-terminal kinase (JNK). Fenomena ini ditunjukkan dengan nilai afinitas yang paling baik dibandingkan molekul senyawa christinin terhadap native ligan dan clindamycin.

Dari penelitian tersebut menguatkan adanya peran senyawa flavonoid yang mampu menjadi agen antibakteri bagi *Acne vulgaris* khususnya inhibitor terhadap *Propionibacterium acnes*. Namun, pada penelitian lain terdapat senyawa vitexin yang merupakan salah satu senyawa aktif dalam daun binahong (*Anredera cordifolia* (Ten.) Steenis), diketahui memiliki efek antidiabetes. dapat meningkatkan stabilitas aksi glibenclamide terhadap reseptor CYP3A4 sebagai antidiabetes Diabetes Mellitus merupakan penyakit yang prevalensinya cukup tinggi di Indonesia. Sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes disebabkan oleh kegagalan atau ketidakmampuan sel target insulin untuk merespon insulin dalam keadaan normal. Penggunaan obat antidiabetes glibenclamide dengan herbal sudah sering terjadi di masyarakat, hal ini dibahas dalam jurnal Multifaset di bidang Produk Alami dan Farmakognosi yang diakses di www.phcogj.com .

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interaksi molekuler docking glibenclamide dan vitexin pada daun binahong terhadap CYP3A4 sebagai obat

antidiabetes. Metode *docking molekuler* dilakukan menggunakan software Autodock Vina dan interaksi divisualisasikan menggunakan discovery studio. Studi ini menunjukkan bahwa nilai energi bebas kompleks glibenklamid dengan CYP3A4 adalah -3,2 kkal/mol dan stabilitasnya meningkat menjadi -4,4 kkal/mol setelah didocking dengan vitexin. Kompleks glibenklamid dan vitexin memiliki 7 ikatan alkil hidrofobik Pi, 1 ikatan hidrogen hidrokarbon 1 interaksi elektrostatik kation-Pi, interaksi lain antara ikatan Pi dan atom belerang dalam residu asam amino sistein, interaksi ikatan Pi dalam gugus aromatik fenilalamin dengan pasangan elektron atom oksigen. Sehingga mendapatkan simpulan penelitian ini menyimpulkan bahwa vitexin dapat meningkatkan stabilitas glibenclamide (Dwitiyanti et al., 2019).

Selain dari penelitian yang dilakukan secara *in silico* dengan *molecular docking* penelitian mengenai kandungan pada tanaman yang memiliki potensi sebagai antibiotik terhadap jerawat banyak penelitian yang dilakukan secara laboratorium sehingga memberikan acuan untuk dilakukannya penelitian secara *in silico*. Salah satu penelitian tersebut yaitu uji senyawa yang terkandung dalam daun binahong (*Anredera cordifolia*). Penelitian ini diawali dengan proses ekstraksi pada serbuk simplisia daun binahong (*A. cordifolia* (Tenore) Steen.) menggunakan metode maserasi dengan pelarut etanol 70% perbandingan 1:10 (1 kg serbuk:10 l 70% etanol). Serbuk daun binahong selanjutnya dilakukan maserasi dalam pelarut etanol 70% selama 5 hari. Maserasi yang diperoleh kemudian disaring menggunakan kain flanel dan dilanjutkan dengan proses remaserasi selama 2 hari dengan proses yang sama. Hasil maserasi menunjukkan total ekstrak cair sebanyak 4,5 L. Selanjutnya dilakukan proses fraksinasi dari cairan cair ekstrak etanol yang dipartisi dengan pelarut n-heksana dengan perbandingan 1:1. Berdasarkan proses fraksinasi ekstrak n-heksan daun binahong diperoleh fraksi sebanyak 2 L. Daun BK kemudian dipekatkan dengan cara diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 60°C. Dengan demikian ditemukan fraksi padat daun binahong sebanyak 3,4 g dengan persentase hasil 3,43%. NFB memiliki potensi untuk menghambat pertumbuhan sel dan memiliki efek sinergis dalam kombinasi dengan 5-

fluorouracil pada garis sel kanker kolon WiDr berdasarkan uji *in vitro* dan *in silico* (Febriansah & Lakshita, 2021).

Tidak hanya berperan dalam antibiotik bakteri jerawat, binahong juga memiliki sifat antioksidan yang mampu menekan radikal bebas, sehingga dalam penelitian (Feriyani et al., 2020) menyimpulkan bahwa daun binahong berpotensi sebagai antikataraktogenesis karena mengandung senyawa yang kaya akan antioksidan. Daun binahong merupakan alternatif sumber antioksidan yang dapat dikembangkan sebagai bahan alami untuk pengobatan katarak. Melihat besarnya potensi daun binahong sebagai antioksidan maka peneliti bertujuan untuk menganalisis kandungan metabolit sekunder dan senyawa yang terkandung dalam daun binahong sebagai bahan alami untuk pengobatan katarak.

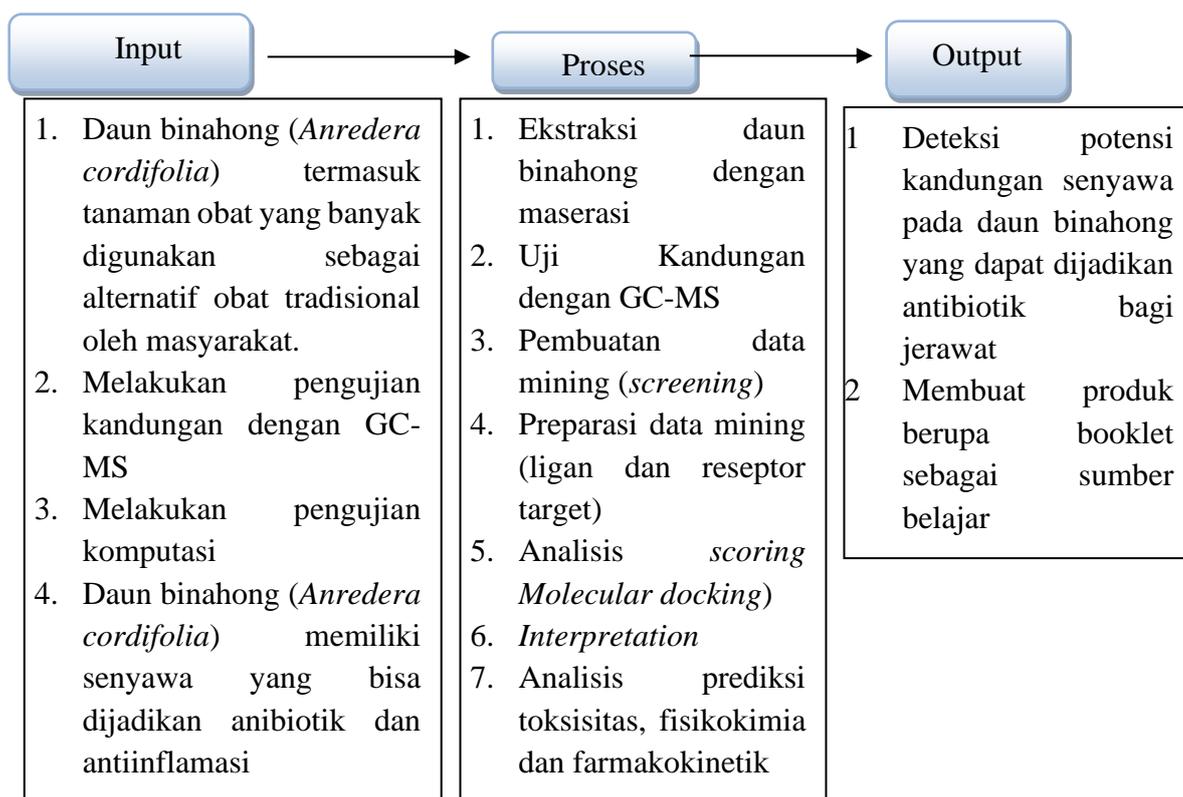
Dari berbagai penelitian yang terkait dengan manfaat daun binahong yang memiliki banyak manfaat bagi beberapa penyakit dan juga penelitian yang membahas terkait tanaman herbal sebagai antibiotik jerawat maka penelitian lebih *in silico* dibutuhkan sebagai lanjutan dari penelitian sebelumnya yang dilakukan secara laboratorium yang menyimpulkan bahwa daun binahong mampu berperan sebagai senyawa penghambat pertumbuhan jerawat. Selain sebagai penelitian lanjutan, metode *molecular docking* juga digunakan sebagai penguat dan informasi faktual atas perilaku masyarakat yang menjadikan binahong sebagai obat jerawat herbal.

2.3 Kerangka Konseptual

Kerangka konsep dari penelitian ini adalah melihat adanya pengaruh kandungan senyawa yang terkandung dalam daun binahong sebagai antibiotik golongan natibakteri terhadap jerawat yang dilihat dari hasil penautan ligan dan reseptor yang dilakukan secara *in-silico* dengan cara *molecular docking*. Dalam penelitian ini akan dipaparkan terkait hasil *docking* dari komponen-komponen yang digunakan yang diperoleh dari beberapa sumber seperti kajian literasi penelitian yang relevan dengan topik penelitian, data yang diambil dari RCBS *Protein Data Bank* (PDB) untuk menentukan reseptor, Pubchem NCBI untuk mengetahui struktur senyawa yang diuji, penggunaan website SwissADME dan Protox untuk melihat prediksi toksisitas, farmakokinetik dan fisikokimia dari senyawa uji dan

aplikasi yang terkait dengan proses *docking* seperti AutodockTools, Autodock Vina, BIOVIA Discovery Studio, Avogadro dan notepad.

Berdasarkan pada analisis diatas, maka kerangka konsep penelitian ini digambarkan pada (Gambar 2.7).



Gambar 2. 7 Bagan Kerangka Konseptual

Dari penelitian ini, akan menghasilkan pecahan senyawa yang terdapat pada daun binahong dalam bentuk tabel data dan juga kromatogram yang merupakan hasil uji GC-MS terlebih dahulu sebelum melakukan *docking* sehingga lebih detail dan spesifik senyawa yang diujikan pada *docking*, selanjutnya didapat nilai *scoring* dari data yang diperoleh dari hasil *docking* yang mana sebagai representasi hasil *docking* menggunakan notepad dengan parameter-parameter yang dapat dilihat seperti *binding energy*, nilai RMSD-nya, *cluster RMS*, *Internal energy*, *torsional energy*, *Unbound Extended Energy*, *Ref RMS*, *konstanta inhibisi*, dan *intermolecular energy*.

Setelah *docking* berhasil dilakukan dan memperoleh data yang dibutuhkan selanjutnya menentukan senyawa mana yang memiliki *scoring* yang baik dan efektif untuk dijadikan kandidat obat antibiotik jerawat dengan didukung oleh data prediksi toksisitas, fisikokimia, dan farmakokinetiknya lalu sebagai *output* dibuat produk akhir berupa sebuah *booklet* yang berisikan tahapan *docking* yang menyimpulkan senyawa kandungan dari tanaman binahong yang mampu menjadi kandidat obat dalam antibiotik jerawat.

2.4 Pertanyaan Penelitian

Adapun pertanyaan penelitian yang akan dilaksanakan yaitu:

- 1) Bagaimana interaksi ikatan antara protein dengan ligan yang terjadi antara antibiotik pada daun binahong dengan bakteri *Propionibacterium acnes*?
- 2) Apakah senyawa antibiotik pada daun binahong dapat dijadikan kandidat obat jerawat yang disebabkan oleh bakteri *Propionibacterium acnes*?
- 3) Bagaimana hasil dari penelitian ini sehingga dapat dijadikan sebagai sumber belajar biologi pada materi bakteri?